



(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> :  
C07D 233/60, 233/61, 405/06  
C07D 409/06, 249/08, 405/04  
A61K 31/41

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/10482

(43) Internationales  
Veröffentlichungsdatum: 25. Juni 1992 (25.06.92)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/02359

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Dezember 1991 (09.12.91)

(30) Prioritätsdaten:  
P 40 39 559.6 7. Dezember 1990 (07.12.90) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT  
BERLIN UND BERGKAMEN [DE/DE]; Müllerstr.  
170/178, D-1000 Berlin 65 (DE).

(72) Erfinder: STREHLKE, Peter ; Droysenstr. 10A, D-1000  
Berlin 12 (DE). BOHLMANN, Rolf ; Kühler Weg 6A,  
D-1000 Berlin 19 (DE). SCHNEIDER, Martin ; Fasan-  
enstr. 62, D-1000 Berlin 15 (DE). NISHINO, Yukishige ;  
Lanzendorfer Weg 14, D-1000 Berlin 22 (DE). MUHN-  
SEIPOLDY, Hans-Peter ; Am Waldidyll 23, D-1000  
Berlin 28 (DE).

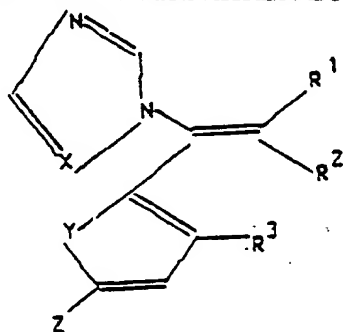
(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE  
(europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent),  
DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES  
(europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB  
(europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU,  
IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Pa-  
tent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Pa-  
tent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU\*.

Veröffentlicht

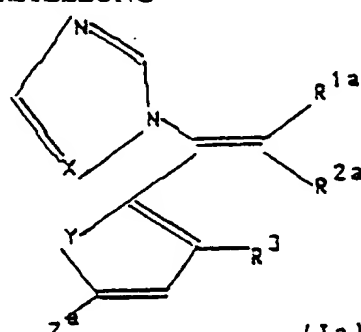
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING FUNCTIONALIZED VINYLAZOLES, USE OF THE-  
SE VINYLAZOLES FOR PRODUCING MEDICAMENTS, THESE VINYLAZOLES THEMSELVES AND PRO-  
CESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) Bezeichnung: FUNKTIONALISIERTE VINYLazole ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE, VER-  
WENDUNG DIESER VINYLazole ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN, VINYLazole  
SELBST SOWIE VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG



(I)



(Ia)

(57) Abstract

Pharmaceutical compositions that contain vinylazoles having general formula (I) are disclosed, as well as new vinylazoles having general formula (Ia), contained within the scope of formula (I). In the formulas, X stands for an N atom or for a CH group; Y stands for a S atom or for a CH = CH group; Z stands for a cyano group, a fluorine, chlorine or bromine atom; and R<sup>1</sup> or R<sup>2</sup> stand for a carboxyl group that may be esterified, for a carboxylic acid amide group that may be substituted, for an aldehyde group, for an alkyl or aryl ketone group, for a sulfonamide group that may be substituted, or for a nitrile group; whereas the other group represented by R<sup>1</sup> or R<sup>2</sup> stands for a hydrogen atom, a lower alkyl group or a cycloalkyl group, an aryl group that may be substituted; an alkyl group, a carboxyl group that may be esterified, a carboxylic acid amide group that may be substituted, an aldehyde group, an alkyl or aryl ketone group or a nitrile group. The compounds having general formulas (I) or (Ia) are effective inhibitors of estrogen biosynthesis (aromatase inhibitors) and are useful for treating diseases mediated by or dependent on estrogens. Processes for producing the compounds having general formula (I) are also disclosed.

(57) Zusammenfassung Pharmazeutische Präparate, die Vinylazole der allgemeinen Formel (I) enthalten, sowie die neuen, im Umfang der allgemeinen Formel (I) enthaltenen Vinylazole der allgemeinen Formel (Ia), worin X ein N-Atom oder eine CH-Gruppe, Y ein S-Atom oder eine CH=CH-Gruppe, Z eine Cyanogruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Carbonsäureamidgruppe, eine Aldehydgruppe, eine Alkyl- oder Arylketongruppe, eine gegebenenfalls substituierte Sulfonamidgruppe oder eine Nitrilgruppe und die jeweils andere Gruppe R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe oder Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, eine Aalkylgruppe, eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Carbonsäureamidgruppe, eine Aldehydgruppe, eine Alkyl- oder Arylketongruppe sowie eine Nitrilgruppe. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bzw. (Ia) sind wirksame Inhibitoren der Estrogenbiosynthese (Aromatasehemmer) und zur Behandlung von Krankheiten, die durch Östrogene bedingt oder von diesen abhängig sind, geeignet. Es werden auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) beschrieben.

#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

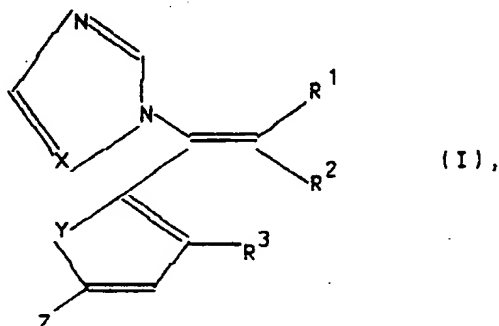
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU+	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TC	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

+ Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

**Funktionalisierte Vinylazole enthaltende pharmazeutische Präparate,  
Verwendung dieser Vinylazole zur Herstellung von Arzneimitteln, Vinylazole  
selbst sowie Verfahren zu deren Herstellung**

Die vorliegende Erfindung betrifft funktionalisierte Vinylazole der allgemeinen Formel I



worin

X ein N-Atom oder eine CH-Gruppe,

Y ein S-Atom oder eine CH=CH-Gruppe,

Z eine Cyanogruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und  
R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup>

eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Carbonsäureamidgruppe,

eine Aldehydgruppe,

eine Alkyl- oder Arylketongruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Sulfonamidgruppe oder eine Nitril-  
gruppe

und die jeweils andere Gruppe R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup>

ein Wasserstoffatom,

eine Niedrigalkylgruppe oder Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe,

eine Aralkylgruppe,

eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Carbonsäureamidgruppe,

eine Aldehydgruppe,

eine Alkyl- oder Arylketongruppe sowie

eine Nitrilgruppe

oder

$R^1$  und  $R^2$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring, der eine Keton-, Ester-, Lacton-, Lactam- oder Imidgruppierung so angeordnet enthält, daß wenigstens eine Carbonylgruppe in Konjugation zur vinylischen Doppelbindung steht sowie  $R^3$  ein Wasserstoffatom oder  $R^3$  zusammen mit  $R^2$  eine Gruppierung  $-O-C=O$  oder eine, gegebenenfalls am N-Atom substituierte Gruppierung  $-N-C=O$  deren Carbonylgruppe zur vinylischen Doppelbindung konjugiert ist, bedeuten, sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthaltende pharmazeutische Präparate,

Verwendung dieser Vinylazole zur Herstellung von Arzneimitteln, Vinylazole selbst sowie Verfahren zu deren Herstellung.

Der Substituent Z steht vorzugsweise für ein Fluoratom oder eine Cyanogruppe.

Steht  $R^1$  und/oder  $R^2$  für eine veresterte Carboxylgruppe, so ist diese in erster Linie mit einem gerad- oder verzweigt-kettigen oder cyclischen O-Alkylrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, mit einem O-Arylrest, wobei Aryl ein gegebenenfalls durch ein bis drei Niedrigalkylgruppen (1-4 Kohlenstoffatome) oder Halogenatome (F, Cl, Br, I) substituierter Phenyl- oder Naphthylrest ist oder einem O-Aralkylrest, wobei in diesem das Aryl- und das Alkylfragment die vorstehend angegebene Bedeutung haben, verestert.

Insbesondere bevorzugt sind hierbei der Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy, Isobutoxy-, tert.-Butoxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopentyloxy-, Phen-yloxy- oder 2,6-Dichlorphenoxyrest.

Handelt es sich bei  $R^1$  und/oder  $R^2$  um eine substituierte Carbonsäureamidgruppe ist diese vor allem mit einem oder zwei, im letzten Fall gleichen oder verschiedenen Resten substituiert. Diese Reste können gerad- oder verzweigt-kettige Alkylreste mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, oder gegebenenfalls durch ein bis drei Alkylgruppen oder Halogenatome substituierte Arylreste mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen sein. Ferner kann das amidische Stickstoffatom auch Teil eines 5- bis 8-gliedrigen Ringes sein, der auch die Gruppierung  $>N-R^6$  mit  $R^6$  in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer gerad- oder verzweigt-kettigen Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom als Ringglied enthalten kann.

Ganz besonders hervorzuheben ist die Substitution der Carbonsäureamidgruppe

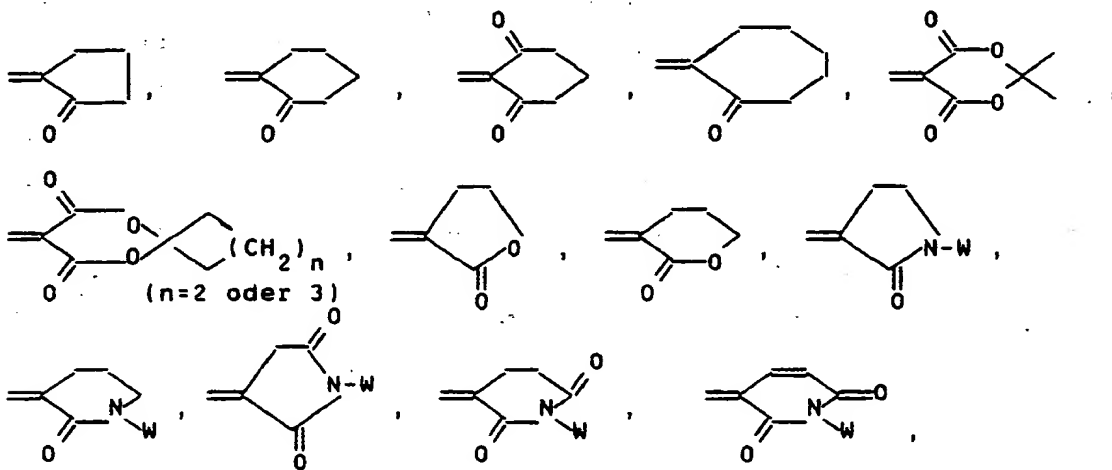
mit einem Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Phenyl-, Benzylrest, zwei Methyl-, Ethyl-, Propylresten, einem Phenyl- und einem Methyl-, einem Phenyl- und einem Ethyl- sowie einem Benzyl- und einem Methylrest oder ein gemeinsam mit dem amidischen Stickstoffatom gebildeter Pyrrolidin-, Piperidin-, Piperazin-, N-Methylpiperazin-, Morpholin- oder Thiomorpholinring.

Die für die substituierte Sulfonamidgruppe infrage kommenden bevorzugten Substituenten sind mit den bevorzugten N-Substituenten für die Carbonsäureamidgruppe identisch. In allererster Linie bedeuten  $R^9$  und  $R^{10}$  je einen Alkylsubstituenten mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen.

Als Alkylketongruppe  $R^1$  und/oder  $R^2$  ist der Rest  $-CO-R^7$ , wobei  $R^7$  einen gerad- oder verzweigt-kettigen Alkylrest mit 1 bis 10 oder einen Cycloalkylrest mit 3 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet und als Arylketongruppe der Rest  $-CO-R^8$ , wobei  $R^8$  einen gegebenenfalls durch einen oder mehrere Alkyl-, Halogen-, Hydroxy- oder Alkoxyreste substituierten Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylrest wie z.B. einen Thiophen-, Furan-, Pyridin-, Thiazol-, Oxazol- oder Diazinring bedeutet, bevorzugt.

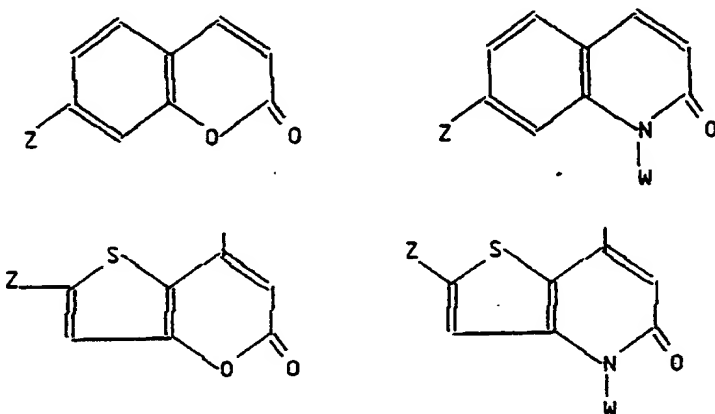
Insbesondere ist  $R^7$  ein Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Isopentyl-, Neopentyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest und  $R^8$  ein Phenyl-, Hydroxyphenyl-, Methoxyphenyl- oder Chlorophenylrest.

Bilden  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind ein cyclisches System, das wenigstens eine Carbonylgruppe enthalten soll, sind folgende Ringsysteme hervorzuheben:



wobei W ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-10 C-Atomen bedeuten.

Mit der aus  $R^2$  und  $R^3$  gebildeten Überbrückung entstehen zusammen mit dem Y enthaltenden aromatischen Ring folgende Teilstrukturen:



Sind  $R^1$  und  $R^2$  in Formel I verschieden, so ergeben sich (außer im Falle vorstehender cyclischer Strukturen) Z- und E-isomere Verbindungen. Die Erfindung umfaßt daher auch die reinen Z- oder E-Verbindungen sowie beliebige Gemische von beiden.

Die Trennung der Isomeren erfolgt mit gängigen Methoden wie Kristallisation oder Chromatographie.

Folgende Verbindungen sind bevorzugt:

- 3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäuremethylester
- 3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-tert.butylester
- E-3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure
- E-3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäurepiperidid
- E-3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-methylamid
- 3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylnitril
- 4-[1-(1-Imidazolyl)-3-oxo-1-butenyl]-benzonitril
- 3-[(4-Cyanphenyl)-(1-imidazolyl)-methylene]-dihydro-2(3H)-furanon
- 3-(5-Cyan-2-thienyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-tert.butylester
- 3-(5-Cyan-2-thienyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylnitril
- 3-(4-Cyanphenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-acrylsäure-tert.butylester
- 3-(4-Cyanphenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-acrylnitril
- 7-Cyan-4-(1-imidazolyl)-cumarin
- 3-(4-Fluorphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-tert.-butylester
- 3-(4-Chlorphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-tert.-butylester
- 3-(4-Bromphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-tert.-butylester
- 3-(4-Fluorphenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-acrylsäure-tert.-butylester

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Inhibitoren der Östrogenbiosynthese (Aromatasehemmer). Sie sind damit zur Behandlung von Krankheiten geeignet, die durch Östrogene bedingt oder von Östrogenen abhängig sind. So sind sie geeignet zur Behandlung von östrogeninduzierten oder -stimulierten Tumoren, wie zum Beispiel Mammakarzinom, Endometriumkarzinom, Melanom oder Prostatahyperplasie (The Lancet, 1984, 1237-1239).

Die genannten Verbindungen sind auch wertvoll zur Beeinflussung der Fertilität. So kann eine männliche Infertilität, die aus erhöhten Östrogenspiegeln resultiert, mit den neuen Wirkstoffen behoben werden. Ferner können die Verbindungen bei Frauen im fortpflanzungsfähigem Alter als Antifertilitätsmittel verwendet werden, um Ovulationen durch Östrogenentzug zu hemmen. Wahrscheinlich sind Aromatasehemmer auch zur Behandlung des drohenden Herzinfarktes geeignet, da erhöhte Östrogenspiegel beim Mann einem Herzinfarkt vorangehen können (US-Patent 4,289,762).

Die vorliegende Erfindung betrifft daher auch die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung östrogeninduzierter und östrogenabhängiger Krankheiten.

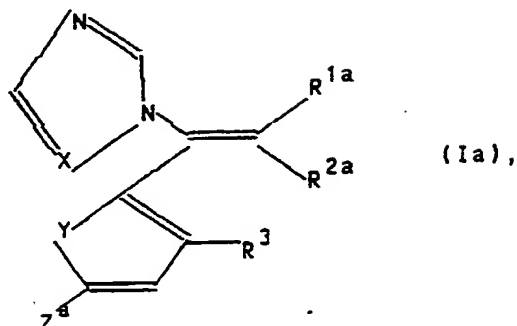
Phenylalkenone der allgemeinen Formel  $R^aC(O)CH=CR^bR^c$ , worin  $R^a$  einen gegebenenfalls substituierten Alkyl- oder Cycloalkylrest,  $R^b$  einen 1,2,4-Triazolyl- oder 1-Imidazolylrest und  $R^c$  einen Phenyl- oder Naphthylring, der gegebenenfalls, unter anderen, mit einem Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder einer Cyanogruppe substituiert sein kann, bedeuten, gehen bereits aus der EP-A-0 003 884 hervor. Diese Phenylalkenone sind als Verbindungen mit herbizider Wirksamkeit beschrieben.

Weitere herbizide 1,2,4-Triazolyl- und Imidazolylvinylverbindungen, die in geminaler Position zum Heterocyclus einen in p-Stellung chloresubstituierten Phenylring tragen, sind aus der DE-A- 27 38 640 bekannt.

Gegenstand der DE-A 28 26 760 schließlich sind 3-(4-Chlorphenyl)-3-(1,2,4-triazolyl)-acrylsäurealkylester zur Verwendung als Fungizide und Pflanzenwachstumsregulatoren.

Obige Verbindungen, deren medizinische Anwendbarkeit bisher nicht bekannt war, werden von der allgemeinen Formel I mitumfaßt. Neu sind dagegen die

Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



worin

X ein N-Atom oder eine CH-Gruppe,

Y ein S-Atom oder eine CH=CH-Gruppe,

Z<sup>a</sup> eine Cyanogruppe oder ein Fluor- oder Bromatom und  
R<sup>1a</sup> oder R<sup>2a</sup>

eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Carbonsäureamidgruppe,

eine Aldehydgruppe,

eine Arylketongruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Sulfonamidgruppe oder eine Nitril-  
gruppe

und die jeweils andere Gruppe R<sup>1a</sup> oder R<sup>2a</sup>

ein Wasserstoffatom,

eine Niedrigalkylgruppe oder Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe,

eine Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Carbonsäureamidgruppe,

eine Aldehydgruppe,

eine Arylketongruppe sowie

eine Nitrilgruppe

oder



$R^{1a}$  und  $R^{2a}$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring, der eine Keton-, Ester-, Lacton-, Lactam- oder Imidgruppierung so angeordnet enthält, daß wenigstens eine Carbonylgruppe in Konjugation zur vinylischen Doppelbindung steht sowie  $R^3$  ein Wasserstoffatom oder  $R^3$  zusammen mit  $R^{2a}$  eine Gruppierung  $-O-C=O$  oder eine, gegebenenfalls am N-Atom substituierte Gruppierung  $-N-C=O$  deren Carbonylgruppe zur vinylischen Doppelbindung konjugiert ist, bedeuten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia gehören deshalb ebenfalls zum Gegenstand vorliegender Erfindung.

Die für die Substituenten  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$  sowie  $R^3$  in den Verbindungen der allgemeinen Formel Ia möglichen bzw. bevorzugt stehenden Reste sind die gleichen wie die bei der Formel I für die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$  sowie  $R^3$  als möglich bzw. bevorzugt stehend genannten, mit der Abweichung, daß in den Verbindungen der allgemeinen Formel Ia für  $Z^a$  kein Chloratom und für  $R^{1a}$  oder  $R^{2a}$  keine Alkylketongruppe stehen kann.

Bekannte, eine aromatasemhemmende Wirkung aufweisende Substanzen sind neben Steroiden auch nichtsteroidale Substanzen, beispielsweise die in den europäischen Patentanmeldungen, EP-A 0165777 bis 0165784 beschriebenen diversen Stickstoffheterocyclen, die in J. Med. Chem. 1986, 29, Seiten 1362-1369 beschriebenen substituierten Glutarsäureimide, die in der europäischen Patentanmeldung EP 0165904 beschriebenen substituierten Imidazobenzole, die in der europäischen Patentanmeldung EP-A 0236940 beschriebenen substituierten heterocyclisch substituierten Toluolnitrile sowie die aus dem US-Patent US-A-4,728,465 hervorgehenden, einen gegebenenfalls substituierten Phenylring tragenden Imidazo- und 5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,5a]pyridine, aus denen insbesondere das 5-(p-Cyanophenyl)5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5a]pyridin, Hydrochlorid als stark wirksamer Aromatasemhemmer herausragt (Cancer Res. 48, S. 834-838, 1988).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeichnen sich gegenüber den bisher bekannten Verbindungen dadurch aus, daß sie das Enzymsystem der Aromatase stärker und zugleich selektiver hemmen. Die selektive Wirkung zeigt sich daran, daß andere Enzymsysteme in geringerem Umfang beeinträchtigt werden.

Die Konzentrationen, bei denen die Aromatase-Aktivität durch die Verbindungen der allgemeinen Formel I in vitro gehemmt werden, liegen im Bereich von  $10^{-7}$  bis  $10^{-10}$  Mol/l.

Im Vergleich zu den strukturell sehr nahe stehenden Verbindungen der EP-A 0236940 weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I am Kohlenstoffatom, an dem sich sowohl der Cyanoaryl- als auch der N-Heteroarylrest befindet, durch die Einführung der Doppelbindung kein Chiralitätszentrum mehr auf. Durch die Aufhebung des Chiralitätszentrums wird eine enantioselektive Synthese bzw. die aufwendige Trennung von Enantiomeren vermieden.

Die zu verabreichende Menge der Verbindungen schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindungen 0,0001-10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,001-1 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen.

Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragees usw. infrage. Die Dosierungseinheiten können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit, Gelantine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talkum usw., enthalten. Die einzelnen Dosierungseinheiten für die orale Applikation können beispielsweise 0,05-50 mg des Wirkstoffes (Aromataseinhibitors) enthalten.

Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers, eines oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiergemisches verwendet. Als Beispiele für verwendete Öle sind zu nennen: Olivenöl, Erdnußöl, Baumwollöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl.

Die Verbindungen lassen sich auch in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparates anwenden, die so formuliert sein können, daß eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird.

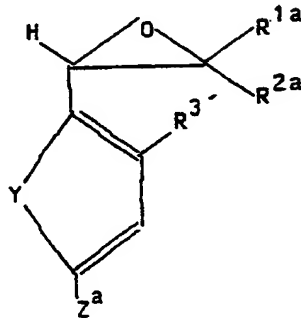
Implantate können als inerte Materialien zum Beispiel biologisch abbaubare Polymere enthalten oder synthetische Silicone, wie zum Beispiel Siliconkautschuk. Die Wirkstoffe können außerdem zur perkutanen Applikation zum Beispiel in Pflaster eingearbeitet werden.

Die Tumor-Hemmwirkung von Imidazolderivaten beruht auf einer Inhibierung P-450 abhängiger Enzymsysteme (vgl. z.B. J.P. Van Wanne und P.A.J. Janssen; J. Med. Chem. 32 (1989) 2231). Auch die Wirkung antifungaler Therapeutika aus der Reihe der Imidazol- und Triazolderivate beruht auf einer Blockade P-450-abhängiger biochemischer Reaktionen (loc. cit.) Ferner ist aus der Patentliteratur bekannt, daß Azol-Derivate sowohl antifungale wie auch tumorhemmende Wirkung zugleich haben (vgl. hierzu EPA 0165777, Eli Lilly). Die erfindungsgemäßen Verbindungen sollten daher auch eine antifungale Wirkung gegen human-, tier- und pflanzenpathogene Keime aufweisen.

Die Erfindung betrifft außerdem Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia sowie ein Verfahren zur Herstellung bestimmter Verbindungen der allgemeinen Formel I, nachstehend als Verbindungen der allgemeinen Formel I bezeichnet.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia wird entweder

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

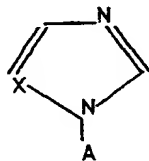


(II),

worin

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ , Y und  $Z^a$  in Formel Ia angegebene Bedeutung haben sowie  $R^{3'}$  ein Wasserstoffatom bedeutet oder  $R^{3'}$  mit  $R^{2a}$  zusammen einen Ring der vorstehend aufgeführten Teilstrukturen bildet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



(VII),

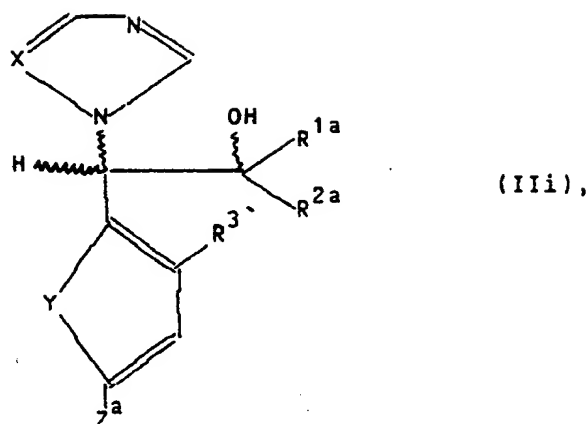
worin

X ein N-Atom oder eine CH-Gruppe und

A ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetall oder einen Trialkylsilylrest mit gleichen oder unterschiedlichen geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - $C_8$ -Alkylgruppen

bedeuten,

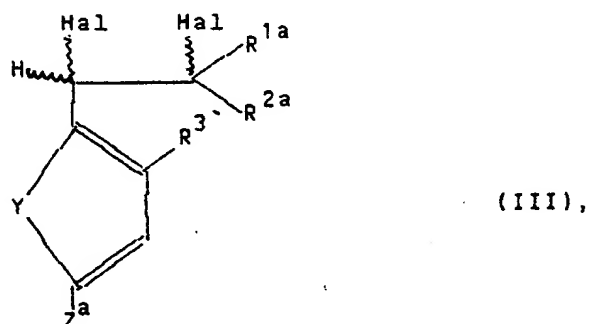
in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des Lösungsmittels oder ohne Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz eines Katalysators zunächst zu einer Verbindung der allgemeinen Formel III



worin  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^3$ , X, Y und  $Z^a$  die bereits in Formel II bzw. VII angegebene Bedeutung haben, umgesetzt

und diese durch Wasserabspaltung oberhalb  $60^\circ\text{C}$ , gegebenenfalls in einem Lösungsmittel und gegebenenfalls unter Verwendung eines Katalysators zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia weiterreagieren gelassen oder

ii) eine Verbindung der allgemeinen Formel III

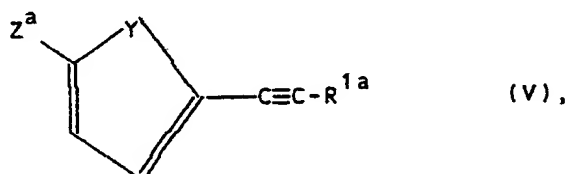


worin

$R^1$ ,  $R^2$  und Y die in Formel I angegebene Bedeutung haben,  $R^3$  ein Wasserstoffatom oder mit  $R^2$  zusammen einen Ring der vorstehend aufgeführten Teilstrukturen bildet sowie Hal Halogenatome, insbesondere je ein Bromatom bedeuten

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII nach gängigen Verfahren mit oder ohne Zusatz einer Fremdbase zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt oder

iii) an eine Acetylenverbindung der allgemeinen Formel V



worin Y und  $Z^a$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben, sowie  $R^{1a}$  eine veresterte Carboxylgruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Carbonsäureamidgruppe,

eine Aldehydgruppe,

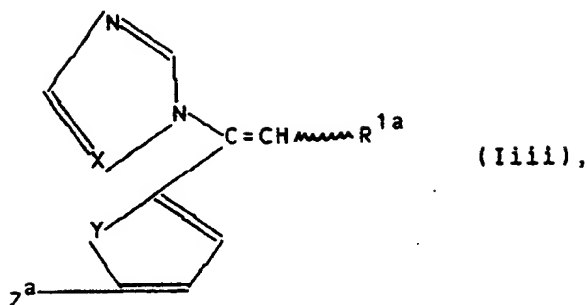
eine Arylketongruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Sulfonamidgruppe oder

eine Nitrilgruppe,

wobei die gegebenenfalls möglichen Substituenten sowie die Alkoxyreste der veresterten Carboxylgruppe den bereits näher angegebenen Definitionen entsprechen,

eine Verbindung der allgemeinen Formel VII in einem Lösungsmittel zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur dieses Lösungsmittels unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel Iiii



addiert.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Variante i) ausgehend von einem Epoxid der allgemeinen Formel II und einem Azol der Formel VII erfolgt in an sich bekannter Weise.

Die Addition des Azols wird in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Benzol, Toluol, Xylol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril oder Dimethylformamid vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen 60°C und Siedetemperatur des Lösungsmittels bzw. ohne Lösungsmittel vorzugsweise zwischen 60°C und 150°C durchgeführt. Erforderlichenfalls kann ein Katalysator, z.B. ein Metallsalz wie Lithium-, Magnesium-, Natriumperchlorat, Zink- oder Calciumchlorid zugesetzt werden (Tetrahedron Letters 31 (1990) 4661).

Die Wasserabspaltung erfolgt thermisch, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 100°C und 200°C bzw. der Siedetemperatur eines gegebenenfalls verwendeten Lösungsmittels wie z.B. Toluol, Chlorbenzol oder Xylol. Als Katalysatoren kommen anorganische oder organische Säuren wie beispielsweise Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure in Betracht.

Die Wasserabspaltung kann auch durch Verwendung von wasserabspaltenden Mitteln wie Thionylchlorid oder Phosphoroxychlorid mit oder ohne Lösungsmittel (z.B. Dichlormethan, Acetonitril, Tetrahydrofuran) bei Raumtemperatur bis Siedetemperatur des Lösungsmittels, vorzugsweise zwischen 20°C und 50°C vorgenommen werden.

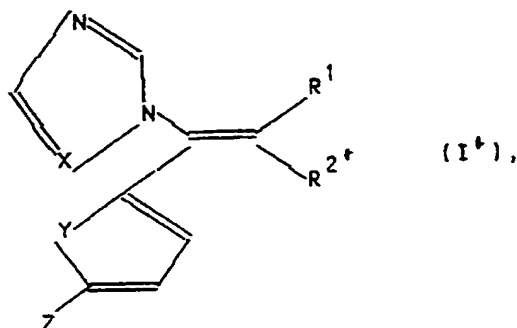
Bei der Umsetzung des Dihalogenids der allgemeinen Formel III mit einem Azol der allgemeinen Formel VII gemäß ii) handelt es sich ebenfalls um dem Fachmann geläufige Methoden. Eventuell kann die zusätzliche Verwendung einer Fremdbase (Heterocycles 15 (1981), 961) zur Erleichterung der Reaktion sinnvoll sein.

Es erfolgt zunächst Austausch des Halogenatoms am benzyllischen Kohlenstoffatom und anschließend Eliminierung von Halogenwasserstoff. Die intermediär gebildete Monohalogenverbindung wird nicht isoliert.

Die benötigten Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II bzw. Formel III sind in an sich bekannter Weise durch Epoxidierung bzw. Halogenierung, vorzugsweise Bromierung, der entsprechenden Olefine zugänglich; diese wiederum lassen sich beispielsweise durch Wittig- oder Knoevenagel-Reaktion der entsprechenden Edukte herstellen.

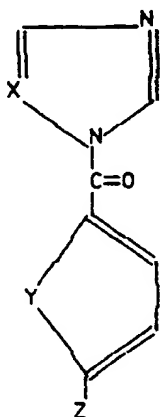
Bei der in an sich bekannter Weise durchzuführenden Addition eines Azols der Formel VII an eine Acetylenverbindung der allgemeinen Formel V gemäß Variante iii) werden Verbindungen der allgemeinen Formel Iiii mit  $R^2 = H$  als Z-/E-Isomerengemisch erhalten. Die Herstellung von Verbindungen der Formel V ist bekannt (z.B. Chem. Ber. 94 (1961) 3005; J. Org. Chem. 30 (1965) 1915). Die Umsetzung von Verbindungen der Formel V mit den gegebenenfalls substituierten Azolen VII erfolgt vorzugsweise in Lösemitteln wie Kohlenwasserstoffen (Benzol, Toluol), Ethern (Ethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran), Alkoholen (tert.-Butanol) oder Halogenkohlenwasserstoffen (Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan) zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des Lösungsmittels.

Verbindungen der allgemeinen Formel I<sup>1</sup>



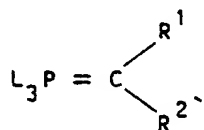


worin  $R^1$ , X, Y und Z die in Formel I angegebene Bedeutung haben,  
 $R^2$  ein Wasserstoffatom oder  
 $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam mit dem Methylenkohlenstoffatom einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring, der eine Keton-, Ester-, Lacton-, Lactam- oder Imidgruppierung so angeordnet enthält, daß wenigstens eine Carbonylgruppe in Konjugation zur vinyllischen Doppelbindung steht, bedeuten,  
 werden hergestellt, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



(IV),

worin X, Y und Z die in Formel I angegebene Bedeutung haben  
 mit einem Phosphoran der Formel VIII



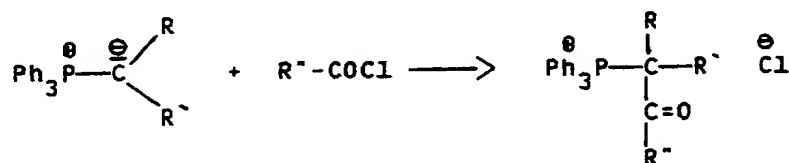
(VIII),

worin

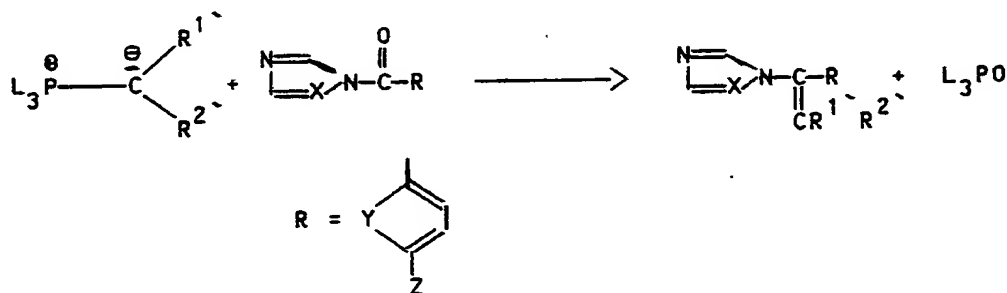
L einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest [mit Niedrigalkyl(1-6C), Niedrigalkoxy (1-6C), Halogen] oder einen geradkettigen oder verzweigten Niedrigalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet sowie  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
 in einem inerten Lösungsmittel zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels umgesetzt wird.

Die letztgenannte erfindungsgemäße Verfahrensvariante führt durch Reaktion eines Acylazols der allgemeinen Formel IV mit einem Phosphoran der Formel VIII zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I (Wittig-Reaktion). Als inerte Lösungsmittel dienen beispielsweise Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Die Reaktionstemperatur wird vorzugsweise über 60°C gewählt.

Daß Acylazole mit einem Phosphoran im Sinne einer Wittig-Reaktion reagieren ist bisher nicht bekannt. Vielmehr ist bekannt, daß Acylimidazol (allgemein auch Acylazole) gute Acylierungsagenzien sind (Comprehensive Heterocyclic Chemistry (Eds. A.R. Katritzky, K.T. Potts) Pergamon Press 1984, Band 4A, Seite 451 ff). Demnach wäre zu erwarten gewesen, daß ein Wittig-Reagenz (Phosphoran) am Carbanion acyliert wird, wie das z.B. bei der Reaktion mit Säurechloriden beobachtet wird:



Bei aliphatischen Säureimidazoliden ist die Acylierung von Triphenylmethylenphosphoran beschrieben (M. Miyano et al., J. Org. Chem. 40 (1975) 2840). Es war daher unerwartet und überraschend, daß aromatische Acylimidazole bzw. -azole eine normale Wittig-Reaktion eingehen:



Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

**BEISPIEL 1****3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäuremethylester**

2,85 g 4-Cyanbenzoylchlorid, gelöst in 20 ml Ether, werden zu einer Lösung von 2,4 g Imidazol in 25 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Ether getropft. Nach 10 Minuten bei Raumtemperatur wird unter Luftabschluß filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 5,7 g Methoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Man gibt auf Wasser, extrahiert mit Essigester und wäscht die Essigesterphase mit Wasser. Darauf wird die Essigesterphase dreimal mit 2 M Salzsäure extrahiert. Die Salzsäurephase wird mit Kaliumcarbonat alkalisiert und mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen der Essigesterphase mit Natriumsulfat und Eindampfen hinterbleibt ein Öl, das durchkristallisiert. Nach Absaugen der Kristalle mit Ether erhält man 3,5 g (81%) eines Z-/E-Gemisches der Titelverbindung. Durch Umkristallisation aus Ethanol wird die E-Verbindung rein erhalten. Fp.: 144-147°C

**BEISPIEL 2****3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-tert.butylester**

Analog Beispiel 1 unter Verwendung von tert.-Butoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran. Ausbeute 37%. Nach Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel Essigester) und Kristallisation aus Ether schmilzt das E-Isomer bei 151-153°C.

**BEISPIEL 3****E-3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure**

100 mg der E-Verbindung aus Beispiel 1 werden in 1,5 ml 10%igem methanolischem Kaliumhydroxid gelöst und 15 Minuten bei Raumtemperatur belassen.

Dann wird im Vakuum bei 30°C eingedampft und der Rückstand in 2 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 1 M Salzsäure und später 10%iger Essigsäure wird ein pH-Wert von 5 eingestellt und mit Essigester extrahiert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels erhält man 38 mg der Titelverbindung.  
Fp.: 230-246°C

Das Hydrochlorid der Titelverbindung erhält man wie folgt:  
200 mg des E-tert.-Butylesters aus Beispiel 2 werden mit 20 ml 6 M Salzsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum ein, destilliert noch je zweimal mit Toluol und Methylenchlorid nach und erhält 195 mg (100%) E-3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure, Hydrochlorid.

#### BEISPIEL 4

E-3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäurepiperidid

190 mg des Hydrochlorids aus Beispiel 3, 196 mg 2-Chlor-1-methylpyridiniumjodid, 57 mg Piperidin, 290 mg Tributylamin und 12 ml Methylenchlorid werden 20 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Säurephase wird abgetrennt und mit Kaliumcarbonat gesättigt. Man extrahiert mit Essigester, dampft die Essigesterphase ein und destilliert aus dem Rückstand bei 100°C und 0,01 mbar das niedrigsiedende Material ab. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Mit Methylenchlorid/Isopropanol (0,5 - 4% Isopropanol) erhält man 52 mg kristallines Produkt mit dem Schmelzpunkt 160-165°C.

#### BEISPIEL 5

E-3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-methylamid

1,35 g Methylammoniumchlorid in 10 ml Toluol werden unter Argon mit 7,5 ml Trimethylaluminium in 10 ml Toluol tropfenweise versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. 50 mg des E-Methylesters aus Beispiel 1 werden in 2 ml Toluol mit 2 ml des vorstehend hergestellten Reagenzes versetzt. Es wird 6 Stunden bei 80°C gerührt, dann bei Raumtemperatur mit 1 M Salzsäure ver-

setzt und mit Ether extrahiert. Die Säurephase wird mit Kaliumcarbonat alkalisiert und mit Essigester extrahiert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen wird die Essigester-Phase eingeeengt. Es hinterbleiben 30 mg der Titelverbindung (50%); Schmelzbereich: 172-180°C.

#### BEISPIEL 6

##### 3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylnitril

Analog Beispiel 1 erhält man unter Verwendung von Cyanmethylen-triphenylphosphoran die Titelverbindung. Das E-Isomer wird aus Ethanol rein erhalten; Fp.: 188-193°C.

#### BEISPIEL 7

##### 4-[1-(1-Imidazolyl)-3-oxo-1-butenyl]-benzonitril

a) Analog Beispiel 1 unter Verwendung von Acetonyliden-triphenylphosphoran. Man erhält ein Z-/E-Gemisch der Titelverbindung.

b) Durch Rühren von 3,02 g 4-Cyanbenzaldehyd und 7,32 g Acetonyliden-triphenylphosphoran in 50 ml Dichlormethan und anschließendes Umkristallisieren aus Isopropanol werden 3,15 g (80%) 4-(3-Oxobutenyl)-benzonitril erhalten. 1,71 g davon werden in 20 ml Dichlormethan mit 20 ml einer 0,5 M Lösung von Brom in Dichlormethan versetzt. Nach Entfärbung wird im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen. Das zurückbleibende Öl wird mit 0,95 g Imidazol und 7 ml Triethylamin in 40 ml Toluol 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Ein Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat in Essigester-2 M Salzsäure verteilt, die Salzsäurephase mit Kaliumcarbonat alkalisiert und mit Essigester extrahiert. Man erhält 1,2 g eines Rohprodukts, das nach Umkristallisation aus Isopropanol das Z-Isomer mit Fp. 131-135°C liefert. Nach Chromatographie der Mutterlauge an Kieselgel (Elutionsmittel Essigester) erhält man das E-Isomer aus Essigester/Ether als Kristalle vom Fp.: 123-126°C.

**BEISPIEL 8**

3-[(4-Cyanphenyl)-(1-imidazolyl)-methylen]-dihydro-2(3H)-furanon

Analog Beispiel 1 unter Verwendung von 3-(Triphenylphosphoranylidene)-dihydro-2(3H)-furanon im Lösungsmittel Toluol unter Rückfluß (20 Stunden). Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel (Elutionsmittel Dichlormethan/Methanol 99:1) und Umkristallisation aus Isopropanol gibt die Titelverbindung in der E-Form mit Fp.: 194-197°C.

**BEISPIEL 9**

3-(5-Cyan-2-thienyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-tert.butylester

Aus 2 g 5-Cyanthiophen-2-carbonsäure wird durch Kochen mit Thionylchlorid und Abdestillieren überschüssigen Thionylchlorids das Säurechlorid hergestellt. Dieses wird in 10 ml Ether gelöst und mit 1,9 ml N-Trimethylsilylimidazol versetzt. Man dampft im Vakuum ein, löst in einem Gemisch von 150 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Acetonitril und versetzt mit 4,9 g tert.-Butoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran. Man kocht 20 Stunden am Rückfluß und arbeitet wie in Beispiel 1 auf. Das Rohprodukt wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan mit 1-2% Isopropanol chromatographiert. Man erhält 2,4 g (63%) der Titelverbindung als Z-/E-Gemisch. Das E-Isomer wird durch Umkristallisation aus Isopropanol rein erhalten; Fp.: 90-91°C

**BEISPIEL 10**

3-(5-Cyan-2-thienyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylnitril

Analog Beispiel 9 unter Verwendung von Cyanmethylen-triphenylphosphoran erhält man ein Z-/E-Gemisch der Titelverbindung. Das E-Isomer wird aus Ethanol rein erhalten; Fp.: 129-133°C

**BEISPIEL 11**

3-(4-Cyanphenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-acrylsäure-tert.butylester

Analog Beispiel 9 unter Verwendung von 1-Trimethylsilyl-1,2,4-triazol und tert.-Butoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran.

Z-Isomer: Fp.: 132-133°C

E-Isomer: Fp.: 83- 85°C

**BEISPIEL 12**

3-(4-Cyanphenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-acrylnitril

Analog Beispiel 9 unter Verwendung von 1-Trimethylsilyl-1,2,4-triazol und Cyanmethylen-triphenylphosphoran.

**BEISPIEL 13**

7-Cyan-4-(1-imidazolyl)-cumarin

5 g 7-Hydroxycumarin in 25 ml Pyridin werden unter Argon bei 0°C mit einem Gemisch aus 8,1 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid und 65 ml Pyridin tropfenweise versetzt. Man rührt noch 20 Stunden bei Raumtemperatur, gießt auf 400 ml eiskalte, halbkonzentrierte Salzsäure und extrahiert mit Essigester. Nach Waschen der Essigesterphase mit halbkonzentrierter Salzsäure, Wasser und Kaliumbicarbonatlösung in Folge wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 6,9 g 7-Hydroxycumarin-trifluormethansulfonsäureester; Fp.: 75-76°C.

3 g davon werden mit 960 mg Kaliumcyanid, 2,4 g Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und 30 mg 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan (18-crown-6) in 180 ml Tetrahydrofuran 5 Stunden im Rückfluß gekocht. Es wird mit Wasser verdünnt, mit Essigester extrahiert und die Essigesterphase nacheinander mit 1 M Natronlauge, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Nach Eindampfen im Vakuum kristallisiert man aus Ethanol um und erhält 975 mg 7-Cyancumarin; Fp.: 217-225°C.

Dieses Material wird in 95 ml Dichlormethan gelöst, mit 10 ml Brom versetzt und unter Lichteinwirkung (100 W) 4 Tage gerührt. Dann wird im Vakuum eingedampft. Die Kristalle werden mit Ether abgesaugt. Man erhält so 1,2 g 3,4-Dibrom-7-cyan-2-chromanon; Fp.: 220-230°C.

Die Dibromverbindung wird mit 372 mg Imidazol und 2,52 ml Triethylamin in 20 ml Toluol 7 Stunden am Rückfluß gekocht. Man verteilt die Lösung zwischen 1 M Salzsäure und Ether, trennt die saure Wasserphase ab und alkalisiert sie mit Kaliumcarbonat. Nach Extrahieren mit Essigester und Eindampfen des Lösungsmittels saugt man die zurückbleibenden Kristalle mit Ether ab, trocknet bei 50°C im Vakuum und erhält so 140 mg der Titelverbindung vom Fp.: 260-268°C.

#### BEISPIEL 14

##### 3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäuremethylester

Aus 10 g 4-Cyanbenzoylchlorid und 40 g Methoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran wird analog Chem. Ber. 94 (1961) 3005 4-Cyanphenyl-propionsäuremethylester erhalten (Ausbeute 5,5 g; Fp.: 103-106°C) und weiter wie folgt umgesetzt:

- a) 185 mg des Esters und 75 mg Imidazol werden in 5 ml Tetrahydrofuran 20 Stunden am Rückfluß gekocht. Man verteilt zwischen 1 M Salzsäure und Ether, trennt die saure Wasserphase ab, alkalisiert sie mit Kaliumcarbonat und extrahiert dann mit Essigester. Nach Trocknen und Eindampfen erhält man 150 mg Kristalle, die ein Z:E-Gemisch im Verhältnis 5,2:1 des in Beispiel 1 hergestellten Produkts darstellen.
- b) 185 mg des Esters, 75 mg Imidazol und 0,07 mg Triethylamin in 5 ml Tetrahydrofuran werden wie bei a) umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 150 mg Produkt, Z:E = 6,5:1.
- c) 185 mg des Esters und 155 mg N-Trimethylsilylimidazol in 5 ml Tetrahydrofuran werden wie bei a) behandelt. Man erhält 100 mg Produkt; Z:E = 4:1.



**BEISPIEL 15**

3-(4-Fluorphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-tert.-butylester

Analog Beispiel 9 unter Verwendung von 4-Fluorbenzoesäure erhält man ein Z-/E-Gemisch der Titelverbindung. Nach Chromatographie und Umkristallisation erhält man das E-Isomer rein.

Fp.: 90-93 °C

**BEISPIEL 16**

3-(4-Chlorphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-tert.-butylester

Analog Beispiel 9 unter Verwendung von 4-Chlorbenzoesäure. Das E-Isomer schmilzt bei 114-121°C (aus Cyclohexan).

**BEISPIEL 17**

3-(4-Bromphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-tert.-butylester

Analog Beispiel 9 unter Verwendung von 4-Brombenzoesäure. Das E-Isomer schmilzt bei 131-132°C (aus Isopropanol).

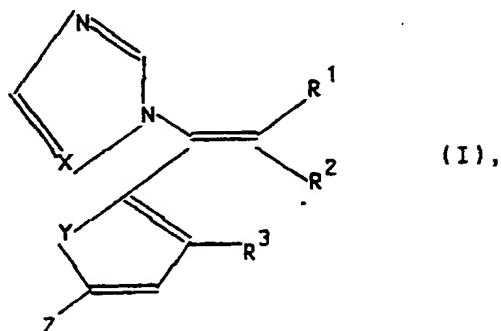
**BEISPIEL 18**

3-(4-Fluorphenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-acrylsäure-tert.-butylester

Analog Beispiel 9 unter Verwendung von 4-Fluorbenzoesäure und 1-Trimethylsilyl-1,2,4-triazol. Das E-Isomer schmilzt bei 72-74°C.

## P A T E N T A N S P R Ü C H E

## 1. Funktionalisierte Vinylazole der allgemeinen Formel I



worin

X ein N-Atom oder eine CH-Gruppe,

Y ein S-Atom oder eine CH=CH-Gruppe,

Z eine Cyanogruppe, ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup>

eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Carbonsäureamidgruppe,

eine Aldehydgruppe,

eine Alkyl- oder Arylketongruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Sulfonamidgruppe oder eine Nitrilgruppe

und die jeweils andere Gruppe R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup>

ein Wasserstoffatom,

eine Niedrigalkylgruppe oder Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe,

eine Aalkylgruppe,

eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Carbonsäureamidgruppe,

eine Aldehydgruppe,

eine Alkyl- oder Arylketongruppe sowie

eine Nitrilgruppe

oder

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind,

einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring, der eine Keton-, Ester-, Lacton-

Lactam- oder Imidgruppierung so angeordnet enthält, daß wenigstens

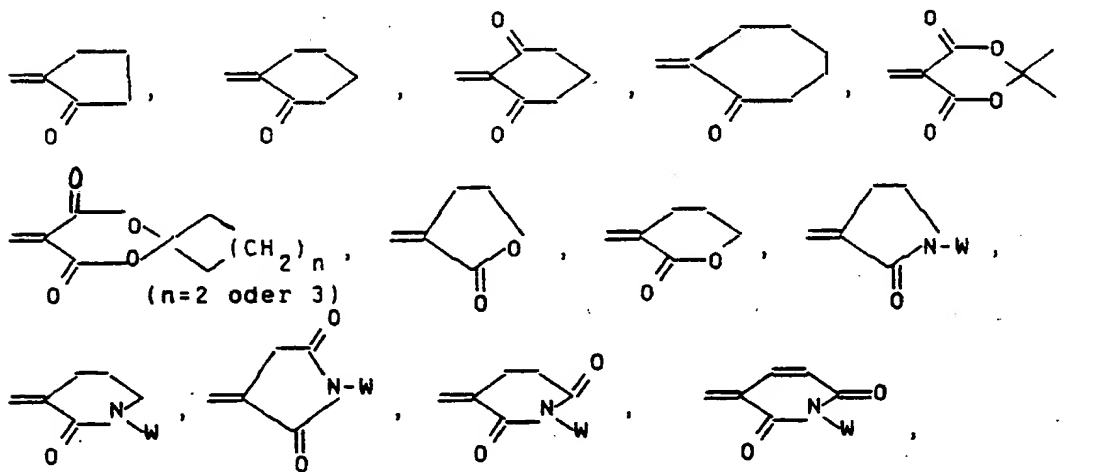
eine Carbonylgruppe in Konjugation zur vinylischen Doppelbindung steht sowie  $R^3$  ein Wasserstoffatom oder  $R^3$  zusammen mit  $R^2$  eine Gruppierung  $-O-\overset{!}{C}=O$  oder eine, gegebenenfalls am M-Atom substituierte Gruppierung  $-\overset{!}{N}-\overset{!}{C}=O$  deren Carbonylgruppe zur vinylischen Doppelbindung konjugiert ist, bedeuten, sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthaltende pharmazeutische Präparate.

2. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 1, die Vinylazole enthalten worin  $R^1$  oder  $R^2$  ein Wasserstoffatom ist.
3. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 1, die Vinylazole enthalten worin  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden und  $R^3$  ein Wasserstoffatom ist.
4. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 1, die Vinylazole enthalten worin  $R^3$  ein Wasserstoffatom ist.
5. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 1, die Vinylazole enthalten worin  $R^3$  zusammen mit  $R^2$  eine Gruppierung  $-O-\overset{!}{C}=O$  oder  $-\overset{!}{N}-\overset{!}{C}=O$  bedeuten.
6. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 1, die Vinylazole enthalten worin die Carboxylgruppe(n)  $R^1$  und/oder  $R^2$  mit einem gerad- oder verzweigt-kettigen oder cyclischen O-Alkylrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, mit einem O-Arylrest, wobei Aryl ein gegebenenfalls durch ein oder mehrere Niedrigalkylgruppen (1-4 Kohlenstoffatome) oder Halogenatome (F, Cl, Br, I) substituierter Phenyl- oder Naphthylrest ist oder einem O-Aralkylrest, wobei in diesem das Aryl- und das Alkylfragment die vorstehend angegebene Bedeutung haben, verestert ist (sind).
7. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 1, die Vinylazole enthalten worin die Carbonsäureamidgruppe(n)  $R^1$  und/oder  $R^2$  mit einem oder zwei, im letzten Fall gleichen oder verschiedenen gerad- oder verzweigt-kettigen Alkylrest(en) mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls durch Al-

kylgruppen oder Halogenatome substituierten Arylresten mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist (sind) oder worin die beiden Alkylreste am amidischen Stickstoffatom gemeinsam mit diesem einen 5- bis 8-gliedrigen Ring, der auch  $>N-R^6$  mit  $R^6$  in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer gerad- oder verzweigt-kettigen Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, O oder S als Ringglied enthalten kann, bilden.

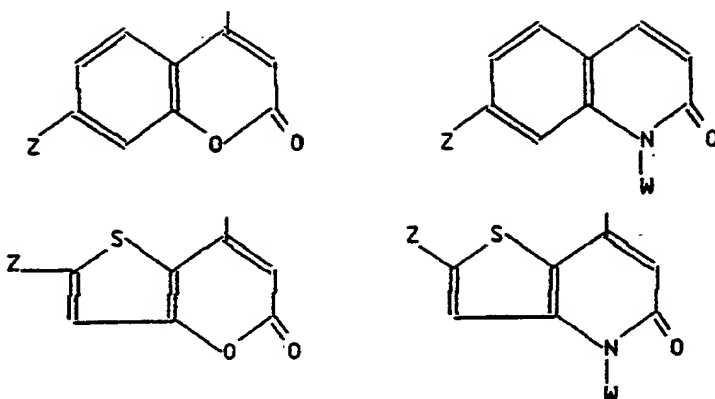
8. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 1, die Vinylazole enthalten worin die Alkylketongruppe  $R^1$  und/oder  $R^2$  der Rest  $-CO-R^7$ , wobei  $R^7$  einen gerad- oder verzweigt-kettigen Alkylrest mit 1 bis 10 oder einen Cycloalkylrest mit 3 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, ist.
9. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 1, die Vinylazole enthalten worin die Arylketongruppe  $R^1$  und/oder  $R^2$  der Rest  $-CO-R^8$ , wobei  $R^8$  einen gegebenenfalls durch Alkyl-, Halogen-, Hydroxy- oder Alkoxyreste substituierten Phenyl-, Naphtyl- oder Heteroarylrest bedeutet, ist.
10. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 1, die Vinylazole enthalten worin  $R^1$  oder  $R^2$  die Sulfonamidgruppe  $-SO_2NR^9R^{10}$ , wobei  $R^9$  und  $R^{10}$  dieselbe Bedeutung wie die N-Substituenten der Carbonsäureamidgruppe in Anspruch 3 haben, ist.
11. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 6, die Vinylazole enthalten worin die Carboxylgruppe mit einem Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Isobutoxy-, tert.-Butoxy-, Cyclohexyloxy-, Cyclopentyloxy-, Phenyl-oxy- oder 2,6-Dichlorphenoxyrest verestert ist.
12. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 7, die Vinylazole enthalten worin die Carbonsäureamidgruppe mit einem Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Phenyl-, Benzylrest, zwei Methyl-, Ethyl-, Propyl-, einem Phenyl- und einem Methyl-, einem Phenyl- und einem Ethyl-sowie einem Benzyl- und einem Methylrest substituiert ist oder worin die Substituenten am amidischen Stickstoffatom gemeinsam mit diesem einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Piperazin-, N-Methylpiperazin-, Morpholin- oder Thiomorpholinring bilden.

13. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 8, die Vinylazole enthalten worin  $R^7$  ein Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest ist.
14. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 9, die Vinylazole enthalten worin  $R^8$  ein Phenyl-, Hydroxyphenyl-, Methoxyphenyl oder Chlorphenylrest ist.
15. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 10, die Vinylazole enthalten worin  $R^9$  und  $R^{10}$  dieselben Substituenten wie die in Anspruch 8 für die Carbonsäureamidgruppe genannten sind.
16. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 15, die Vinylazole enthalten worin  $R^9$  und  $R^{10}$  je ein Alkylsubstituent ist.
17. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 3, die Vinylazole enthalten worin  $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, eines der folgenden cyclischen Systeme bilden:



wobei W ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen bedeuten.

18. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 5, die Vinylazole enthalten worin  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam mit dem Y enthaltenden aromatischen Ring eine der folgenden Teilstrukturen



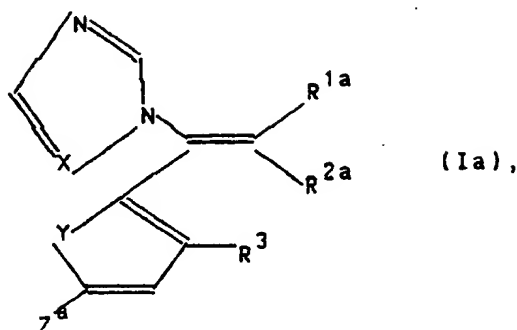
worin W ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeuten,  
bilden.

19. Pharmazeutische Präparate nach Anspruch 1, die mindestens eine der  
folgenden Verbindungen enthalten:

- 3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäuremethylester
- 3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-tert.butylester
- E-3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure
- E-3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäurepiperidid
- E-3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-methylamid
- 3-(4-Cyanphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylnitril
- 4-[1-(1-Imidazolyl)-3-oxo-1-butenyl]-benzonitril
- 3-[(4-Cyanphenyl)-(1-imidazolyl)-methylen]-dihydro-2(3H)-furanon
- 3-(5-Cyan-2-thienyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-tert.butylester
- 3-(5-Cyan-2-thienyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylnitril
- 3-(4-Cyanphenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-acrylsäure-tert.butylester
- 3-(4-Cyanphenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-acrylnitril
- 7-Cyan-4-(1-imidazolyl)-cumin
- 3-(4-Fluorphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-tert.-butylester
- 3-(4-Chlorphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-tert.-butylester
- 3-(4-Bromphenyl)-3-(1-imidazolyl)-acrylsäure-tert.-butylester
- 3-(4-Fluorphenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-acrylsäure-tert.-butylester

20. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von  
Arzneimitteln.

## 21. Funktionalisierte Vinylazole der allgemeinen Formel Ia



worin

X ein N-Atom oder eine CH-Gruppe,

Y ein S-Atom oder eine CH=CH-Gruppe,

Z<sup>a</sup> eine Cyanogruppe oder ein Fluor- oder Bromatom und

R<sup>1</sup> oder R<sup>2</sup>

eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe;

eine gegebenenfalls substituierte Carbonsäureamidgruppe,

eine Aldehydgruppe,

eine Arylketongruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Sulfonamidgruppe oder eine Nitrilgruppe

und die jeweils andere Gruppe R<sup>1a</sup> oder R<sup>2a</sup>

ein Wasserstoffatom,

eine Niedrigalkylgruppe oder Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe,

eine Alkylgruppe,

eine gegebenenfalls veresterte Carboxylgruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Carbonsäureamidgruppe,

eine Aldehydgruppe,

eine Arylketongruppe sowie

eine Nitrilgruppe

oder

R<sup>1a</sup> und R<sup>2a</sup> gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind,

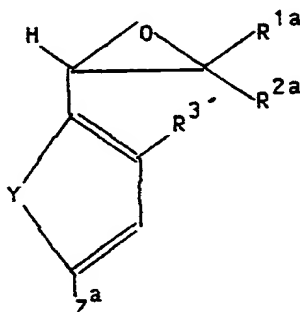
einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring, der eine Keton-, Ester-, Lacton-, Lactam- oder Imidgruppierung so angeordnet enthält, daß wenigstens

eine Carbonylgruppe in Konjugation zur vinyllischen Doppelbindung steht sowie  
 $R^3$  ein Wasserstoffatom oder  $R^3$  zusammen mit  $R^{2a}$  eine Gruppierung  $-O-\overset{|}{C}=O$  oder eine, gegebenenfalls am M-Atom substituierte Gruppierung  $-\overset{|}{N}-\overset{|}{C}=O$  deren Carbonylgruppe zur vinyllischen Doppelbindung konjugiert ist, bedeuten.

22. Vinylazole nach Anspruch 21, worin  $Z^a$  für eine Cyanogruppe oder für ein Fluoratom steht.

23. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, dadurch gekennzeichnet, daß entweder

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

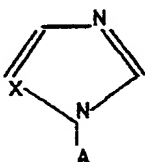


(II),

worin

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ , Y und  $Z^a$  in Formel Ia angegebene Bedeutung haben sowie  $R^{3'}$  ein Wasserstoffatom bedeutet oder  $R^{3'}$  mit  $R^{2a}$  zusammen einen Ring der vorstehend aufgeführten Teilstrukturen bildet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



(VII),



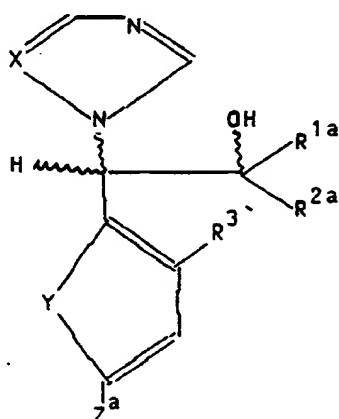
worin

X ein N-Atom oder eine CH-Gruppe und

A ein Wasserstoffatom, ein Alkalimetall oder einen Trialkylsilylrest mit gleichen oder unterschiedlichen geradkettigen oder verzweigten  $C_1$ - $C_8$ -Alkylgruppen

bedeuten,

in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des Lösungsmittels oder ohne Lösungsmittel, gegebenenfalls unter Zusatz eines Katalysators zunächst zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IIIi

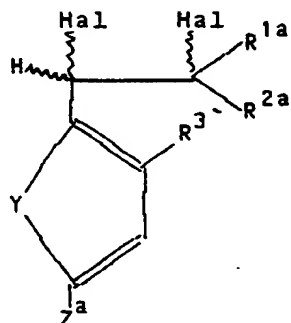


(IIIi),

worin  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^3$ , X, Y und  $Z^a$  die bereits in Formel II bzw. VII angegebene Bedeutung haben, umgesetzt

und diese durch Wasserabspaltung oberhalb  $60^\circ\text{C}$ , gegebenenfalls in einem Lösungsmittel und gegebenenfalls unter Verwendung eines Katalysators zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia weiterreagieren gelassen oder

ii) eine Verbindung der allgemeinen Formel III



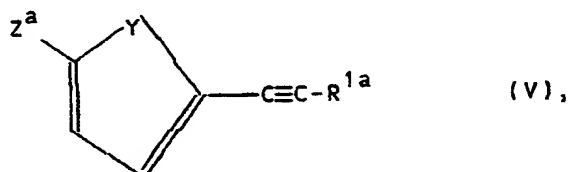
(III),

worin

$R^1$ ,  $R^2$  und Y die in Formel I angegebene Bedeutung haben,  $R^3$  ein Wasserstoffatom oder mit  $R^2$  zusammen einen Ring der vorstehend aufgeführten Teilstrukturen bildet sowie Hal Halogenatome, insbesondere je ein Bromatom bedeuten

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII nach gängigen Verfahren mit oder ohne Zusatz einer Fremdbase zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt oder

iii) an eine Acetylenverbindung der allgemeinen Formel V



worin Y und  $Z^a$  die in Formel I angegebene Bedeutung haben, sowie  $R^{1a}$  eine veresterte Carboxylgruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Carbonsäureamidgruppe,

eine Aldehydgruppe,

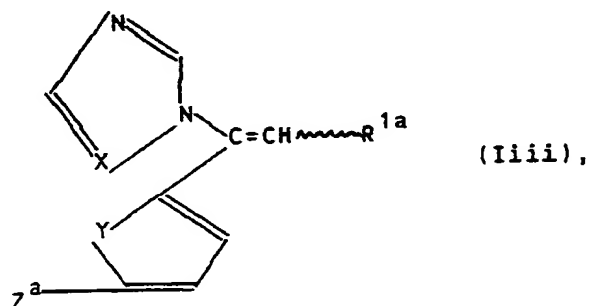
eine Arylketongruppe,

eine gegebenenfalls substituierte Sulfonamidgruppe oder

eine Nitrilgruppe,

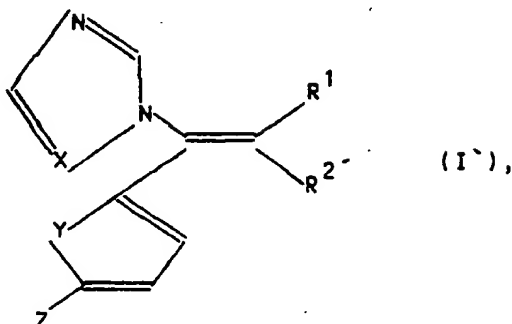
wobei die gegebenenfalls möglichen Substituenten sowie die Alkoxyreste der veresterten Carboxylgruppe den bereits näher angegebenen Definitionen entsprechen,

eine Verbindung der allgemeinen Formel VII in einem Lösungsmittel zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur dieses Lösungsmittels unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel Iiii

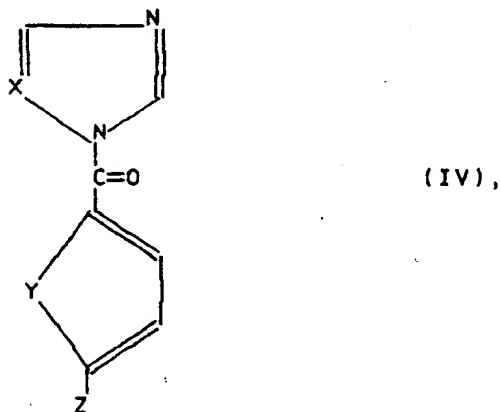


addiert wird.

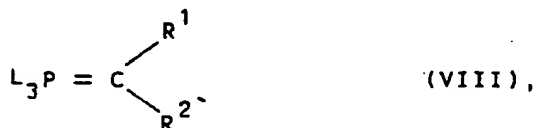
## 24. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin  $R^1$ , X, Y und Z die in Formel I angegebene Bedeutung haben,  
 $R^2$  ein Wasserstoffatom oder  
 $R^1$  und  $R^2$  gemeinsam mit dem Methylenkohlenstoffatom einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring, der eine Keton-, Ester-, Lacton-, Lactam- oder Imid-gruppierung so angeordnet enthält, daß wenigstens eine Carbonylgruppe in Konjugation zur vinyllischen Doppelbindung steht, bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



worin X, Y und Z die in Formel I angegebene Bedeutung haben  
 mit einem Phosphoran der Formel VIII



-34-

worin

L einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest [mit Niedrigalkyl(1-6C), Niedrigalkoxy (1-6C), Halogen] oder einen geradkettigen oder verzweigten Niedrigalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet sowie  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

in einem inerten Lösungsmittel zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels umgesetzt wird.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 91/02359

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. <sup>5</sup> CO7D233/60; CO7D233/61; CO7D405/06; CO7D409/06 CO7D249/08; CO7D405/04; A61K31/41		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. <sup>5</sup>	CO7D ; A61K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>		
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	EP,A,0 227 100 (SHIONOGI SEIYAKU K. K.) 1 July 1987, see claims ---	1-24
X	EP,A,0 007 010 (HOECHST AG) 23 January 1980 cited in the application see page 6 - page 15; claims ---	1,21-24
A	EP,A,0 299 683 (I.C.I.) 18 January 1989 see claims ---	1-22
A	EP,A,0 236 940 (CIBA-GEIGY) 16 September 1987, cited in the application see claims ---	1-24
A	EP,A,0 003 884 (I.C.I.) 5 September 1979 cited in the application see page 5 - page 6; claims ---	1,21-24
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search:	Date of Mailing of this International Search Report:	
27 February 1992 (27.02.92)	20 March 1992 (20.03.92)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9102359  
SA 53935**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 27/02/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0227100	01-07-87	JP-A- 62149666	03-07-87
EP-A-0007010	23-01-80	DE-A- 2826760	03-01-80
		AU-A- 4810379	07-02-80
		JP-A- 55002680	10-01-80
		US-A- 4239525	16-12-80
EP-A-0299683	18-01-89	AU-B- 612160	04-07-91
		AU-A- 1894388	19-01-89
		JP-A- 1031771	02-02-89
		US-A- 4866086	12-09-89
		US-A- 5032607	16-07-91
		ZA-A- 8804464	16-01-89
EP-A-0236940	16-09-87	US-A- 4749713	07-06-88
		AU-B- 604011	06-12-90
		AU-A- 6976887	10-09-87
		JP-A- 62212369	18-09-87
		SU-A- 1470184	30-03-89
		SU-A- 1549478	07-03-90
		SU-A- 1577695	07-07-90
		US-A- 4978672	18-12-90
EP-A-0003884	05-09-79	AU-A- 4448579	30-08-79
		JP-A- 54125667	29-09-79

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 91/02359

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)<sup>6</sup>

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.Kl. 5 C07D233/60; C07D233/61; C07D405/06; C07D409/06  
 C07D249/08; C07D405/04; A61K31/41

## II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.Kl. 5	C07D ; A61K

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN <sup>9</sup>


Art. <sup>9</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	EP,A,0 227 100 (SHIONOGI SEIYAKU K. K.) 1. Juli 1987 siehe Ansprüche	1-24
X	EP,A,0 007 010 (HOECHST AG) 23. Januar 1980 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 6 - Seite 15; Ansprüche	1,21-24
A	EP,A,0 299 683 (I.C.I.) 18. Januar 1989 siehe Ansprüche	1-22
A	EP,A,0 236 940 (CIBA-GEIGY) 16. September 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche	1-24
A	EP,A,0 003 884 (I.C.I.) 5. September 1979 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 5 - Seite 6; Ansprüche	1,21-24

<sup>9</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen <sup>10</sup>:

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist  
 "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)  
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht  
 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist  
 "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden  
 "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist  
 "A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

## IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts
27. FEBRUAR 1992	20. 03. 92
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT	Unterschrift des bevollmächtigten Beauftragten CHOULY J. 

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9102359  
SA 53935

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 27/02/92.  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

27/02/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0227100	01-07-87	JP-A- 62149666	03-07-87
EP-A-0007010	23-01-80	DE-A- 2826760	03-01-80
		AU-A- 4810379	07-02-80
		JP-A- 55002680	10-01-80
		US-A- 4239525	16-12-80
EP-A-0299683	18-01-89	AU-B- 612160	04-07-91
		AU-A- 1894388	19-01-89
		JP-A- 1031771	02-02-89
		US-A- 4866086	12-09-89
		US-A- 5032607	16-07-91
		ZA-A- 8804464	16-01-89
EP-A-0236940	16-09-87	US-A- 4749713	07-06-88
		AU-B- 604011	06-12-90
		AU-A- 6976887	10-09-87
		JP-A- 62212369	18-09-87
		SU-A- 1470184	30-03-89
		SU-A- 1549478	07-03-90
		SU-A- 1577695	07-07-90
		US-A- 4978672	18-12-90
EP-A-0003884	05-09-79	AU-A- 4448579	30-08-79
		JP-A- 54125667	29-09-79